Über

Isomerieverhältnisse in der Chinazolinreihe.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der hohen philosophischen Fakultät

der

kgl. bayr. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt

von

Ludwig Vanvolxem
aus Trier.

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juli 1894.

Erlangen.
K. b. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).
1895.

Über

Isomerieverhältnisse in der Chinazolinreihe.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der hohen philosophischen Fakultät

der

kgl. bayr. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt

von

Ludwig Vanvolxem
aus Trier.

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juli 1894.

Erlangen.
K. b. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).
1895.

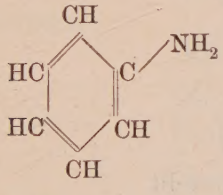
Seiner teueren Mutter

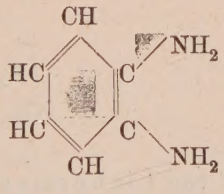
in Dankbarkeit gewidmet

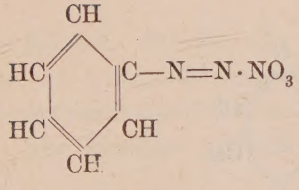
vom

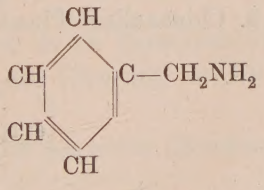
Verfasser.

Nachdem das Anilin von A. W. v. Hofmann 1843 näher untersucht worden ist und man anerkannte, dass es ein äusserst wertvolles Material zur Darstellung von Farbstoffen und Arzneimitteln sei, spornte dieses die ganze chemische Welt zur Bearbeitung der aromatischen, spez. der stickstoffhaltigen Benzolderivate an. Man erkannte, dass das Anilin den aliphatischen Basen völlig analog sei und erforschte die Konstitution der technisch äusserst wichtigen Diamine, Azo- und Diazoverbindungen als Stickstoffderivate des Benzols, in welchen die Stickstoffgruppe durch Ersetzen eines Wasserstoffatomes an den Benzolkern getreten ist. Diesen Verbindungen reihten sich Benzylamin und analog konstruierte Substanzen an, in denen ein aliphatisches Amin an Stelle des Wasserstoffs an den Kern tritt.







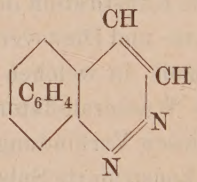


Ein neuer Aufschwung erfolgte auf diesem Gebiete durch die Untersuchungen Körner's über Pyridin, welche

nachwiesen, dass dasselbe ein Benzol sei, in dem eine Methingruppe durch dreiwertigen Stickstoff ersetzt ist. Desgleichen wurde Chinolin als ein ebenso konstruierter Naphtalinring erkannt und durch Skraup nach seiner berühmten Synthese dargestellt. Nachdem sich nun mit leichter Mühe aus dem Benzol resp. Naphtalin diese Stickstoffverbindungen darstellen liessen, versuchte man zwei und drei Methingruppen durch Stickstoff zu substituiren und gelangte sogar dazu, mit Sicherheit die möglichen Isomeren zu isolieren.

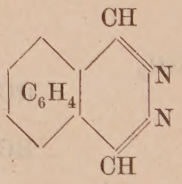
Werden nun im Naphtalin in demselben Kerne zwei Methingruppen durch Stickstoff ersetzt, so sind der Theorie nach vier Isomere möglich und dargestellt worden:

1. Cinnolin (α-Ojazin)



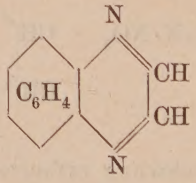
zuerst von Richter[1]) dargestellt.

2. Phtalazin (β-Ojazin)



zuerst von Liebermann dargestellt.

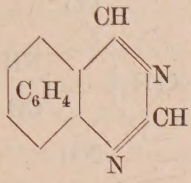
3. Chinoxaline (Piazin)



1) Chem. Ber. XVI. 677.

dargestellt von Hinzberg[1]) durch Einwirkung von Glyoxal auf o-Phenylendiamin.

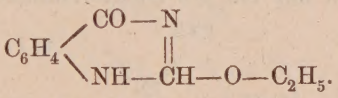
4. Chinazoline (Miazin)



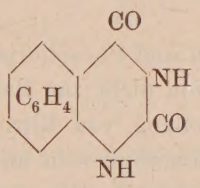
interessieren uns hier hauptsächlich und charakterisieren sich dadurch, dass die beiden Stickstoffatome im meta-Stellung stehen.

Um ihre Erforschung hat sich hauptsächlich P. Griess[2]) die ersten Verdienste erworben, 1869.

Durch Einleiten von Cyangas in eine alkoholische Lösung von o-Amidobenzoesäure erhielt er einen Körper den er seiner Zusammensetzung nach ($C_{10}H_{10}N_2O_2$) und nach seinem Verhalten Oxyäthylcyanamidobenzoyl nannte. Die Konstitution ist folgende:



Durch Kochen mit Salzsäure spaltet sich Alkohol ab und resultiert:



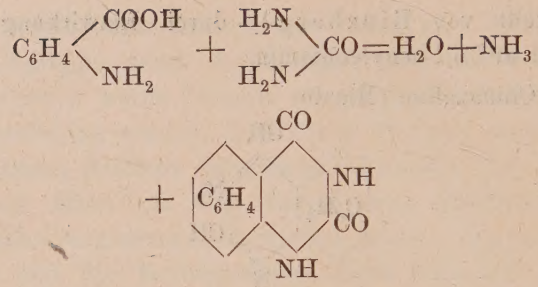
ein Körper, den Griess auch durch Zusammenschmelzen von o-Amidobenzoesäure und Harnstoff erhielt und Benzoylenharnstoff nannte.

Die Reaktion verläuft nach folgender Gleichung:

---

1) Chem. Ber. XVII. 318.

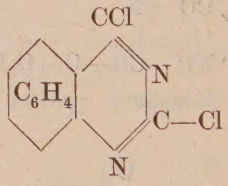
2) Chem. Ber. II. 415.



Weddige[1]) erhielt Chinazoline aus dem Acetyl-o-Amidobenzamid und stellte den Namen für die Körperklasse fest.

Körner[2]) setzte die Untersuchungen fort, indem er analog aus dem Benzoyl-o-Amidobenzamid durch Erhitzen auf 250° ein Molekül Wasser abspaltete und das β-Phenyl-δ-Oxychinazolin erhielt.

Abt[3]) versuchte den Griess'schen Harnstoff durch Sauerstoffentziehung in Chinazolin überzuführen. Es gelang ihm jedoch nur ein β-δ-Dichlorchinazolin.



aus Benzoylenharnstoff und Phosphorpentachlorid, konnte jedoch durch Reduktion nicht zur Base gelangen.

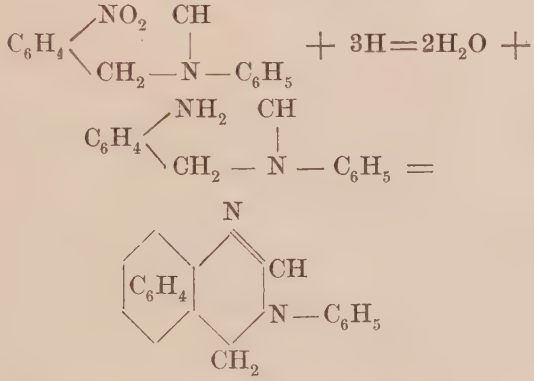
Durch die Darstellung von Nitromethyldiketochinazolinen und deren dimethylierten und phenylierten Abkömmlingen bereicherten Zacharias und Thieme[3]) die Reihe der Derivate um eine grössere Anzahl.

---

1) Journ. f. prakt. Chem. XXXI. 124 und XXXVI. 141.
2) das. XXXVI. 155 und Chem. Ber. XX. Refer. 630.
3) das. XXXIX. 140.
4) das. XXXXIII. 432 u. 451.

Bischler[1]) stellte aus formylierten und acetylierten Anthranilsäuren die von P. Griess und später von Knape untersuchten Ketoderivate dar. Die ersten angeblichen Keto- und Thiochinazoline stellten die beiden schwedischen Forscher Söderbaum und Widmann[2]) durch Kondensation aus den entsprechenden Harnstoffen mit Salzsäure dar, doch komme ich im Verlaufe der Arbeit noch auf diese zurück und führe den Nachweis, dass sie keine Chinazoline sein können.

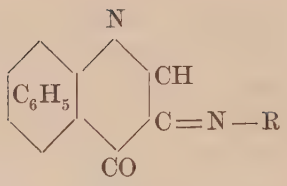
Die ersten sauerstofffreien Chinazoline wurden von Paal und Busch[3]) dargestellt durch Reduktion von formyliertem o-Nitrobenzylanilid, -toluid etc. Zuerst entsteht intermediär eine Amidoverbindung, die sofort unter Abspaltung eines Moleküls Wasser in das entsprechende monosubstituierte Chinazolinderivat übergeht.



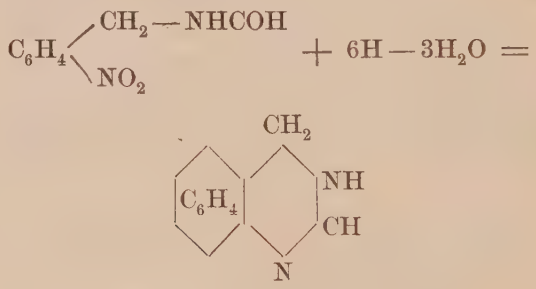
Aus diesen Dihydrochinazolinen gelangten die genannten Forscher zu den Tetrahydrochinazolinen durch Reduktion, durch Oxydation zu den Ketochinazolinen von der Formel

---

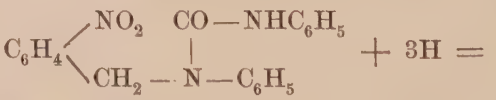
1) Chem. Ber. XXIV. 506 u. XXV. 3080.
2) Chem. Ber. XXII. 1665.
3) Chem. Ber. XXII. 2683.



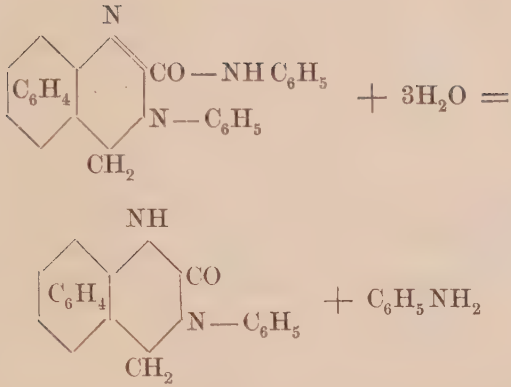
Die Darstellung des Dihydrochinazolins verdanken wir Gabriel und Rob. Jansen[1]), welche es durch Reduktion von Nitrobenzylformamid darstellten und zwar nach folgendem Vorgange:



Auch vom o-Nitrobenzylchlorid ausgehend, gelangte C. Paal und A. Bodewig durch Phenylcyanat zu dem o-Nitrobenzyldiphenylharnstoff, aus welchem sie durch Reduktion das Anilidophenyldihydrochinazolin darzustellen versuchten, erhielten jedoch beim Erwärmen unter Anilinabspaltung eine schwach basische Verbindung, welche sich von dem erwähnten Chinazolin durch andere chemische Zusammensetzung unterscheidet. Dem Analysenergebnis nach war es ein Phenylketotetrahydrochinazolin, welches aus dem Nitroharnstoff auf folgende Weise entstanden sein könnte:



1) Chem. Ber. XXIII. 2814.



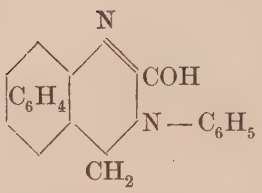
Söderbaum und Widmann[1]) stellten durch Einwirkung von Isocyansäure und deren Ester auf den o-Amidobenzylalkohol Oxytolylharnstoff und dessen Homologe und aus diesen durch Erwärmen mit Salzsäure Körper von gleicher Zusammensetzung her und bezeichneten sie als Benzodihydromiazine. Auch stellten sie sie dar aus analogen Thioharnstoffen[2]) durch Eleminierung des Schwefels mittelst Quecksilberoxyd, wobei intermediär der nicht beständige Oxyharnstoff entsteht und sich in einen ringförmigen Körper umlagert.

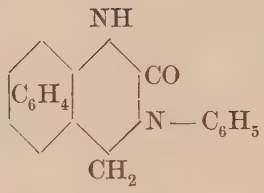
Ähnliche Verbindungen erhielt M. Busch[3]) durch Einwirkung von Carbonylchlorid auf Amidobenzylamin und seine Homologen, z. B. auf Amidobenzylanilin das Phenylketotetrahydrochinazolin.

Demnach hätten wir drei in Eigenschaften verschiedene Verbindungen als Repräsentanten dreier Reihen, die theoretisch nicht vorstellbar sind, da die Struktur nur zwei Tautomere zulässt:

---

1) Chem. Ber. XXII. 1665.
2) Chem. Ber. XXII. 1670.
3) Habilitationsschr. 1893, S. 75.





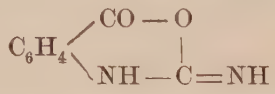
Das von C. Paal und Bodewig dargestellte Chinazolin erwies sich nach spätern Untersuchungen von C. Paal und Weil[1]) als o-Amidobenzyldiphenylharnstoff und so bleiben noch das Busch'sche und Söderbaum'sche Chinazolin als Isomere.

Als Beweise für die Konstitution ihrer Chinazoline führen Söderbaum und Widmann an:

1) Die Eigenschaften stimmen mit dem Griess'schen Benzoylenharnstoff überein.

2) Die Untersuchungen in der Thiophenreihe haben ergeben, dass ein sechsgliedriger schwefelhaltiger Ring nur mit grossen Schwierigkeiten gebildet werden kann.

3) Das Oxydationsprodukt des Phendihydromiazins und Benzoylenharnstoff müsste die Konstitution



haben, was den Eigenschaften und Bildungsweisen (Amidobenzamid und Harnstoff) entschieden widerspricht.

4) Ist es unmöglich zu erklären, weshalb in dem Falle nicht o-Amidobenzylalkohol, ebenso wie das Bromäthylamin mit Rhodanwasserstoff kondensiert wird.

Diese Gründe sind zwar scheinbar sehr beweisend, auch wurde das Benzophenyldihydromiazin von Paal und Weil zu dem entsprechenden Diketon oxydiert, welches auch aus dem analogen von Busch entsteht.

Die Gründe von Busch, welche er zum Beweise der Konstitution seiner Chinazoline stellt, sind ganz

1) Chem. Ber. XXVII. 36.

sicher, indem die Thioverbindungen durch Natrium in Tetrahydrochinazoline, durch Quecksilberoxyd in die Ketochinazoline, welche auf anderem Wege dargestellt wurden, übergehen. Für letztere ist damit auch der Konstitutionsnachweis erbracht.

Wie zu zeigen, ist das Verhalten bei der Oxydation, kein Beweis, indem sämmtliche vier Reihen d. h. Keto- und Thiochinazolin von Söderbaum und die Isomeren von Busch die gleichen Diketoverbindungen liefern

---

Theoretischer Teil.

Aufgabe war, die von Paal und Weil begonnene Untersuchung weiterzuführen, die sich auf ein näheres Studium der Söderbaum- und Widmann'schen Reihe ausdehnen musste. Als Untersuchungsobjekte dienten die entsp. phenylierten Schwefel- und Sauerstoff substituierten Derivate beider Reihen.

Trotzdem viele Gründe für die Auffassung der Konstitution der Söderbaum'schen als Chinazoline sprachen, hat die Untersuchung Resultate ergeben, die in keiner Weise mit dieser Ansicht übereinstimmten.

Die Keto- und Thiochinazoline Busch, die als wirkliche Derivate des Chinazolins, wie schon früher angegeben, wirkliche Chinazoline sind, charakterisieren sich durch folgende Eigenschaften:

1. Grosse Wiederstandsfähigkeit gegen chemische Eingriffe.

2. Keine Einwirkung durch metall. Natrium und Jodwasserstoff mit Phosphor. (Natrium führt die Thioverbindungen in die entsprechenden Oxydverbindungen über).

3. Säurechloride und -anhydride wirken nicht ein, ebensowenig Alkalien, d. h. die Körper haben keine basische Eigenschaft.

4. Durch Erhitzen mit primären aromatischen Aminen zeigen sie keine Einwirkung.

Ganz anders verhalten sich die angeblichen Azi- und Thiomiazine Söderbaum's und Widmann's.

1. Sie bilden beständige gut krystallisierende Salze.

2. Beim Kochen mit Mineralsäuren (conc. Salzsäure) werden sie grösstenteils zerstört unter Bildung von harzigen Kondensationsprodukten.

3. Mit Säurechloriden liefern sie eigenartige Additionsprodukte, die nicht als Salze der acetylierten resp. benzoylierten Base aufzufassen sind, da sie nur schwierig durch Natriumcarbonat ihr Chlor abgeben, im Gegensatz zu den Salzen organischer Basen.

Von ganz besonderer Bedeutung für die Auffassung der Konstitution dieser Körper ist

4. ihr Verhalten gegen Reduktionsmittel und

5. primäre aromatische Basen.

Durch Jodwasserstoff und Phosphor, sowie durch metallisches Natrium in alkoholischer Lösung, werden sowohl die Oxy- als auch die Thioverbindungen glatt zu einem äquimolekularen Gemenge von Anilin und o-Toluidin reduziert. Dieses Verhalten steht in vollständigem Gegensatze zu den Busch'schen Oxy- und Thiochinazolinen, die dadurch entweder gar nicht angegriffen oder höchstens zu sauerstofffreiem Chinazolin reduziert werden, während der Ring, wie bei vielen anderen ringförmigen Verbindungen, nicht sprengbar ist. Primäre aromatische Basen bewirken eine interessante Umwandelung der beiden Söderbaum'schen Reihen in die analogen von Busch. Diese Umlagerung, die bei tautomeren Verbindungen auch wohl denkbar wäre durch physikalische Einwirkung (längeres Erhitzen), beruht hier keineswegs auf einem solchen Vorgange, sondern ist rein chemischer Natur, wie aus folgendem hervorgeht.

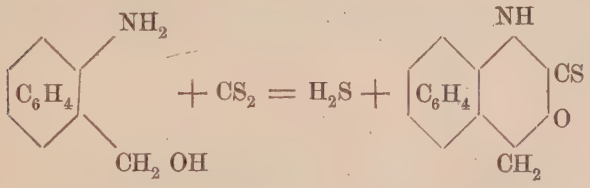
Wird das Benzophenyldihydromiazin Söderbaum's

mit Anilin gekocht, so entsteht neben Diphenylharnstoff das Phenylketotetrahydrochinazolin Busch.

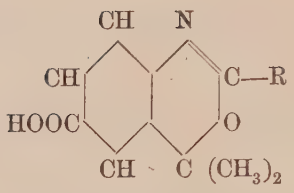
Erhitzt man den gleichen Körper mit p-Toluidin, so bildet sich das entspr. p-Tolylchinazolin Busch neben p-Ditolylharnstoff. Aus dieser Umlagerung durch p-Toluidin geht die chemische Natur des Vorganges deutlich hervor, denn, wenn die Umlagerung nur durch die Wärme des siedenden p-Toluidins bewirkt würde, so könnte aus der phenylierten Söderbaum'schen Verbindung kein Busch'sches Tolylderivat entstehen.

Fassen wir nun diese experimentellen Ergebnisse zusammen, so kommt man zu dem Schluss, dass die Söderbaum'schen und Widmann'schen Chinazoline (von den beiden Forschern Miazine genannt) keine Chinazoline sein können. Versucht man auf Grund ihres Verhaltens eine Konstitutionsformel für diese Verbindungen aufzustellen, so wird man mit Notwendigkeit zu derjenigen hingeführt, welche Söderbaum und Widmann schon in Betracht gezogen, aber aus früher angegebenen Gründen wieder verliessen. Eine weitere Stütze für diese Formel, bieten teilweise noch nicht publizierte synthetische Versuche von Paal und Laudenheimer und Paal und Comerell.

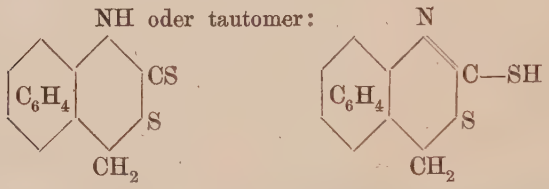
(Privatmitteilung.) Paal und Laudenheimer haben gefunden, dass durch Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf o-Amidobenzylalkohol das Thiocumazon entsteht,



so genannt wegen seiner nahen Beziehungen zu den Widmann'schen Cumazonsäuren.



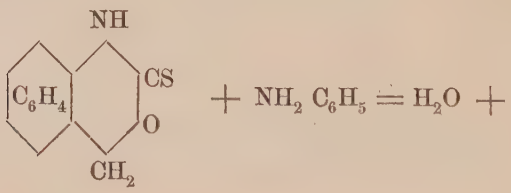
Wird o-Amidobenzylalkohol statt mit Schwefelkohlenstoff allein, mit demselben bei Gegenwart von alkoholischem Kali erhitzt, so entsteht ein anderer, dem erwähnten Thiocumazon ähnlicher Körper, welcher an Stelle des Sauerstoffs noch einen Schwefel enthält und durch folgende Formel ausgedrückt wird:

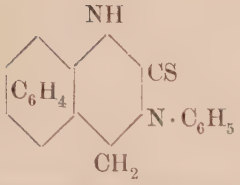


Dieselbe wird, um ihre nahe Verwandtschaft zum Thiocumazon zu bezeichnen, von Paal Thiocumothiazon genannt.

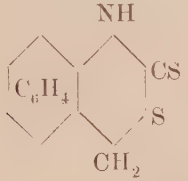
Diese beiden Substanzen werden, obwohl ringförmig konstituiert, gerade so, wie die Oxy- und Thioreihe von Söderbaum und Widmann durch Reduktion mit Natrium unter Sprengung des einen Ringes glatt zu o-Toluidin reduziert.

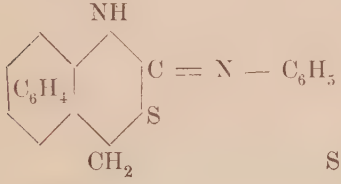
Wird Thiocumazon mit primären aromatischen Basen gekocht, so liefert es die entsprechenden Tetrahydrothiochinazoline Busch.



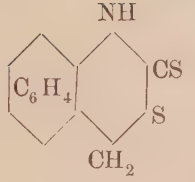


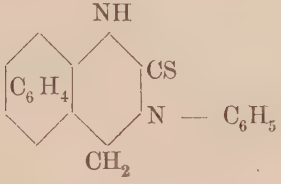
Die Analogie dieses Vorganges mit der vorhin erwähnten Umlagerung des angeblichen Acimiazins Söderbaums mit aromatischen Basen in die Ketochinazoline Busch liegt auf der Hand. Eine ähnliche Umlagerung erleidet beim Kochen mit aromatischen Basen das Thiocumothiazon. Es entstehen einerseits in überwiegender Menge die Thiomiazine Söderbaum's und anderseits die Thiochinazoline Busch. Da die Konstitution der letzteren feststeht, so kann diese Synthese sich nur nach folgender Gleichung vollziehen:

I. 

$+ NH_2\ C_6H_5 = H_2O +$


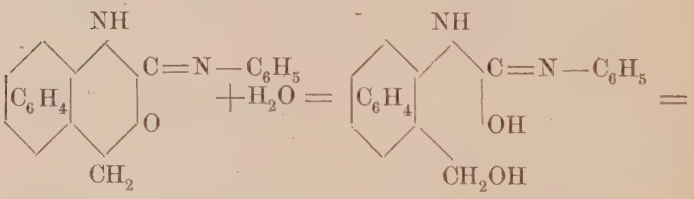
Söderb. u. Widm.

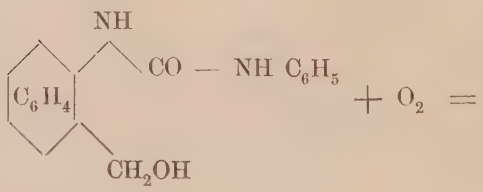
II. 

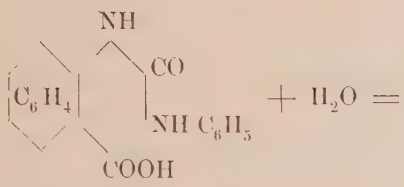
$+ NH_2\ C_6H_5 = H_2S +$


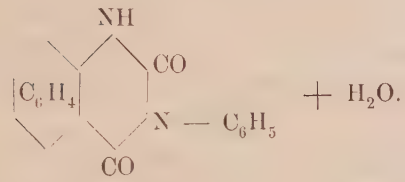
Busch.

Da nach meinen Versuchen die Thioreihe von Söderbaum und Widmann durch Kochen mit primär. aromatischen Basen nicht in diejenige von Busch umgelagert wird, so kann die Bildung der Repräsentanten der beiden Reihen aus dem Thiocumothiazon nur nach obiger Gleichung stattgefunden haben. Fasst man daher die Azi- und Thiomiazine von Söderbaum und Widmann nicht als Chinazoline, sondern als Cumozone bezw. Cumothiazone auf, so entsprechen die schon früher von obigen Forschern in Betracht gezogenen, aber wieder verlassenen Formeln und es ist damit eine genügende Erklärung für das chemische Verhalten dieser Körper gegeben. Ihre leichte Reduktionsfähigkeit, ihr Vermögen, Additionsprodukte zu liefern und endlich durch Einwirkung arom. Basen in wirkliche Chinazoline überzugehen, findet in diesen Formeln ausreichende Erklärung. Auch der durch Oxydation bemerkte Übergang der Oxy- und Thioreihe von Söderbaum und Widmann in Diketochinazoline ist bei ihrer Auffassung als Cumazone, bezw. Cumothiazonderivate, wenn auch etwas kompliziert, zu erklären nach folgendem Vorgange:



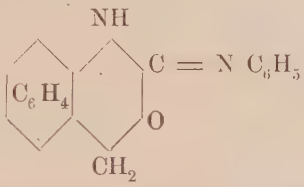






Experimenteller Teil.

Phenylimidocumazon (Benzophenyldihydromiazin Söderbaum und Widmann)



dargestellt durch Verseifen des o-Nitrobenzylchlorids mit Kaliumcarbonat, Reduktion des entstandenen Nitroalkohols in Eisessig mit Zinkstaub zu Amidoalkohol und Kochen desselben in ätherischer Lösung mit berechneten Mengen Phenylsenföl.

Der in Äther unlösliche Tolylphenylthioharnstoff scheidet sich aus und geht durch Erwärmen mit Quecksilberoxyd intermediär in den unbeständigen Oxyharnstoff über, der sich in Phenylimidocumazon umlagert. Durch Behandeln mit conc. Salzsäure erhalten wir die entsprechende Thioverbindung.

Als Zwischenprodukt bei der Reduktion des Nitroalkohols erhielt ich den schon von Neubert[1]) gefundenen o-Azobenzylalkohol in gut krystallisierenden krebsroten Blättchen.

Das entsprechende Busch'sche Isomere stellte ich mir dar durch Einwirkung von Phosgen auf o-Amidobenzylanilin.

Einwirkung von Salsäure auf das Phenylimidocumazon.

Die basische Natur des Anilidocumazons wurde durch die Darstellung des salzsauren Salzes erwiesen, in Übereinstimmung mit den Versuchen von Söderbaum und Widmann, welche auch schon Salze dargestellt haben. Ich liess auf eine alkoholische Lösung von Phenylimidocumazon alkoholische Salzsäure einwirken, den Alkohol verdunsten und erhielt das Salz als schon krystallisierende flache Nadeln vom Schmelzpunkt 102°, welche sich leicht als Alkohol und Äther umkrystallisieren lassen. Durch Natriumamalgam geht das Salz in die ursprüngliche Substanz wieder über.

Gefunden:	Berechnet HCl für: $C_{14}H_{12}N_2OCl$
14,2	14,1.

Kocht man Phenylimidocumazon eine Stunde mit concentrierter Salzsäure, so tritt eine tiefgreifende Veränderung ein. Beim Abkühlen fällt ein dickes Öl aus, welches langsam fest, aber nicht krystallinisch wird.

Es ist fast unlöslich in Alkohol, Benzol, alkoholischem Kali und wässrigen Säuren und Alkalien. Die Mutterlauge enthält nur geringe Mengen des der Zersetzung entgangenen Ausgangsproduktes als salzsaures Salz.

---

1) Journ. f. prakt. Chem. 46. 5580.

Reduktion des Phenylimidocumazons.

a) Reduktion durch metallisches Natrium führte zur vollständigen Sprengung des Ringes. Ich nahm die Reduktion in alkoholischer Lösung vor, zersetzte das gebildete Natriumäthylat mit Wasser und erhielt eine trübe Flüssigkeit, in welcher einzelne Ölkugeln umherschwammen.

Diese flüssigen Basen erwiesen sich flüchtig und liessen sich mit Wasserdämpfen übertreiben. Ich nahm sie mit Äther auf, trocknete mit Ätzkalk und fraktionierte. Ein Teil ging bei 183—187 über, der andere etwa bis zu 200°. Die erste Fraktion bestand fast aus reinem Anilin und gab dessen sämmtliche Reaktionen, die zweite erwies sich als mit Anilin noch verunreinigtes o-Toluidin, indem es in schwefelsaurer Lösung mit Chromsäure die o-Toluidinreaktion (Blaufärbung) gab.

In der Mutterlauge liessen sich keine Basen mehr nachweisen und so scheint die Spaltung glatt vor sich gegangen zu sein. Eine schwächere Reduktion in schwach essigsaurer Lösung mit Natriumamalgam führte zu keiner Spaltung, sondern ergab die unveränderte Base.

b) Reduktion mit Jodwasserstoff und Phosphor ging noch weiter und lieferte reines Anilin. Ich kochte erst das Phenylimidocumazon zwei Stunden mit obigen Reagentien im Rückflusskühler. Da sich aber keine Einwirkung zeigte, versuchte ich es im geschlossenen Rohre durch Erhitzen von 130—140° während zweier Stunden. Das Resultat war dem vorerwähnten Versuche mit metallischem Natrium analog und ich verfuhr ebenso, wie dort. Die flüssige Base ging jedoch vollständig zwischen 183 und 185° über und gab sämmtliche Anilinreaktionen. Um jedoch ganz sicher zu sein, dass es reines Anilin sei, benzoylierte ich die Base mit Benzoylchlorid und

entfernte das Chlor durch Sodalösung. Die Verbrennungsdaten ergaben die Reinheit:

Gefunden:	Berechet für $C_{13}H_{11}NO$:
N 7,39%	N 7,11%.

Einwirkung primärer, aromatischer Amine auf Phenylimidocumazon.

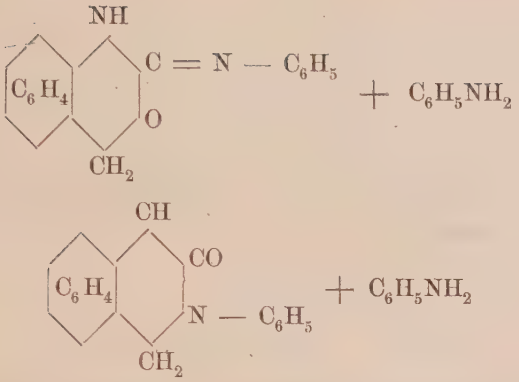
I. Phenylketotetrahydrochinazolin aus Phenylimidocumazon.

Durch fünfstündiges Kochen des Phenylimidocumazons mit Anilin ging mit demselben eine durchgreifende Veränderung vor sich.

Ich behandelte das durch Kochen erhaltene Rohprodukt zur Entfernung des überschüssigen Anilins mit verdünnter Essigsäure und Auswaschen mit Wasser, krystallisierte dann aus Alkohol und Wasser um und erhielt ein Krystallgemenge, welches ich erst für ein einheitliches Produkt hielt. Durch die Schwankungen der Schmelzpunkte bei den verschiedenen Versuchen aufmerksam gemacht, versuchte ich eine Trennung und gelang mir dieselbe auch durch Umkrystallisation aus Benzol. Ich erhielt nun zwei Körper, der eine vom Schmelzpunkte 188°, der andere 233°. Die Schmelzpunkte brachten mich auf die Vermutung, dass ich in den beiden Körpern das Busch'sche Phenylketotetrahydrochinazolin und den Diphenylharnstoff vor mir habe. Die Analyse bestätigte meine Annahme.

Gefunden:	Berechnet für $C_{14}H_{12}N_2O$:
N 12,55%	N 12,5%
C 75,27%	C 75,0%
H 5,69%	H 5,35%.

Gefunden:	Berechnet für $C_{13}H_{12}N_2O$:
C 73,6%	73,5 % C
H 6,2%	5,66% H.



Die Ausbeute aus Ketochinazolin beträgt 40—50%, an Diphenylharnstoff 30% von angewandten Phenylimidocumazon.

II. p-Tolylketotetrahydrochinazolin aus Phenylimidocumazon.

1 T. Base wurde mit 4—5 T. p-Toluidin 5 Stunden rückfliessend gekocht. Die weitere Verarbeitung geschah in der vorstehend beschriebenen Weise. Durch Umkrystallisieren des Reaktionsproduktes aus Alkohol erhält man flache Nadeln von inkonstantem Schmelzpunkt (202°, 204°, 210°), welche ein Gemenge des Ketochinazolins mit symmetrischem p-Ditolylharnstoff darstellen. Die beiden Körper werden durch wiederholte Behandlung mit Benzol oder wenig Chloroform getrennt.

Die Ausbeute an p-Tolylketotetrahydrochinazolin beträgt die Hälfte vom angewandten Ausgangsprodukt.

Analyse: Ber. für $C_{15}H_{14}N_2O$.

Procente: C 75,63, H 5,88, N 11,76.

Gef. „ C 75,56, H 5,95, N 11,61.

Den p-Ditolylharnstoff habe ich in einer zur Analyse hinreichenden Menge nicht erhalten können. Er krystallisiert aus Alkohol in flachen, bei 256° schmelzenden Nadeln. Um sicher zu sein, dass nicht etwa der

dem Ditolylharnstoff vielleicht ähnliche a-b-Phenyl-p-tolylharnstoff vorliegt, habe ich diesen zum Vergleich aus p-Toluidin und Phenyl-i-cyanat dargestellt. Die Reaktion ist sehr heftig und wurde durch Verdünnen mit Benzol gemässigt. Aus Alkohol krystallisiert dieser Harnstoff in schönen, weissen, bei 212° schmelzenden, langen Nadeln oder Spiessen. Er ist daher mit obiger Substanz bestimmt nicht identisch.

Analyse: Ber. für $C_{14}H_{14}N_2O$.
Procente: C 74,34, H 6,19, N 12,39.
Gef. „ C 74,39, H 6,36, N 12,52.

Additionsprodukt aus Phenylimidocumazon und Acetylchlorid, $C_{16}H_{15}N_2O_2Cl$.

Versetzt man die Base mit überschüssigem Acetylchlorid, so löst sie sich unter Wärmeentbindung darin auf, die Flüssigkeit geräth ins Sieden und nach dem Verdunsten des nicht in Reaktion getretenen Chlorids hinterbleibt eine weisse, krystallinische Masse, welche, aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, in Form schöner weisser Nadeln vom Schmelzpunkt 119° erhalten wurde. Die Substanz ist unlöslich in Wasser, wird auch dadurch nicht verändert, leicht löslich dagegen in Alkohol. Die concentrirte alkoholische Lösung wird durch Äther nicht gefällt. Auch beim Schütteln der fein gepulverten, in Wasser suspendierten Verbindung mit Sodalösung bleibt sie unverändert. Giebt man zur verdünnten, alkoholischen Lösung des Additionsproduktes Sodalösung und erwärmt, so wird ein Teil des gebundenen Chlors eliminiert. Erst bei langem Erwärmen ist die Zersetzung vollständig. Aus diesem Verhalten ergibt sich mit Sicherheit, dass die Verbindung kein Chlorhydrat sein kann. Durch Behandlung mit alkoholischem Kali bildet sich das Ausgangsprodukt zurück.

Analyse: Ber. für $C_{16}H_{15}N_2O_2Cl$.
Procente: C 63,47, H 4,96, Cl 11,83, N 9,26.
Gef. „ C 63,59, H 5,18, Cl 11,33, N 9,23.

Löst man das Additionsprodukt in verdünntem Alkohol und lässt auf die mit Essigsäure versetzte Lösung Natriumamalgam einwirken, so erhält man ein chlorfreies, dickes Öl, welches kaum mehr basische Eigenschaften zeigt.

Phenylimidocumazon und Benzoylchlorid, $C_{21}H_{17}N_2O_2Cl$.

Zur Darstellung des Additionsproduktes wurde die Base mit etwas mehr als der berechneten Menge Benzoylchlorid so lange schwach erwärmt, bis vollständige Lösung eingetreten war. Man erhält eine dicke Flüssigkeit, welche nur langsam krystallinisch wird. Die Krystallisation wird durch Verreiben der Masse mit etwas Äther beschleunigt. Die so erhaltene feste Substanz befreit man durch Waschen mit wenig Äther von anhängendem Benzoylchlorid und krystallisiert sie aus verdünntem Alkohol um.

Bei langsamer Ausscheidung bilden sich weisse, bei 117° schmelzende Nadeln, welche sich nicht in Wasser, ziemlich leicht in Alkohol, etwas schwerer in Äther lösen. Gegen Wasser und Sodalösung zeigen sie das Verhalten der vorstehend beschriebenen Verbindung.

Analyse: Ber. für $C_{21}H_{17}N_2O_2Cl$.
Procente: Cl 9,74.
Gef. „ Cl 9,50.

Einwirkung von Säureanhydriden.

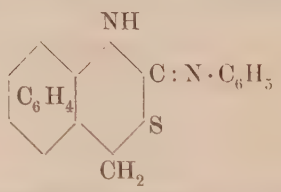
Kocht man die Base kurze Zeit mit Essigsäureanhydrid, so resultiert nach dem Zersetzen des überschüssigen Anhydrids ein dickes Oel, welches ich noch

nicht in analysenreinem Zustande erhalten konnte. Durch Destillation liess es sich nicht reinigen; es siedet zwischen 230—280° unter teilweiser Zersetzung. Behandelt man das Öl mit alkoholischem Kali, so bildet sich das Ausgangsprodukt zurück.

Ähnlich wie das genannte Anhydrid verhält sich auch das der Benzoësäure. Es wurde mit der Base zusammen im zugeschmolzenen Rohr 2—3 Stunden auf 150° erhitzt. Man erhält ein Gemenge von mindestens zwei neugebildeten Substanzen. Unverändertes Phenylimidocumazon war nicht mehr vorhanden. Ich habe diese neuen Verbindungen noch nicht eingehender untersucht, da es mir nur darauf ankam, festzustellen, dass die Söderbaum-Widmann'sche Base sich gegen Säureanhydride ganz anders verhält, wie das isomere Ketochinazolin, welches die Anhydride unverändert lassen.

Die angeführten Versuche habe ich sämmtlich in gleicher Weise mit dem Busch'schen Tetrahydrophenylketochinazolin vorgenommen, jedoch, wie schon im theoretischen Teile angeführt, keinen einzigen positiven Erfolg zu verzeichnen, sondern stets negative Resultate bekommen.

Verhalten des Phenylimidocumothiazons,



(Benzophenyldihydrothiomiazin von Söderbaum und Widmann).

Nahezu dieselben Unterschiede, welche sich im chemischen Verhalten zwischen Phenylimidocumazon und Phenylketotetrahydrochinazolin zeigen, finden sich auch bei den entsprechenden schwefelhaltigen Verbindungen.

Dass die Homologen des Imidocumothiazons basische Eigenschaften besitzen und beständige Salze und Doppelsalze zu bilden vermögen, haben schon Söderbaum und Widmann (loc. cit.) festgestellt. Die Thiochinazoline von Busch (loc. cit.) bilden dagegen keine Salze und werden auch durch heisse concentrierte Salzsäure nicht angegriffen.

Durch Reduktion des Phenylimidocumothiazons in alkoholischer Lösung mit metallischem Natrium habe ich ein äquimolekulares Gemenge von Anilin und o-Toluidin erhalten, welche in der schon angegebenen Weise isoliert und identifiziert wurden.

Acetyl- und Benzoylchlorid wirken beide auf die Söderbaum-Widmann'sche Base unter Bildung chlorhaltiger Additionsprodukte ein, welche dasselbe Verhalten zeigten wie die vorstehend beschriebenen Verbindungen aus Phenylimidocumazon. Das mit Acetylchlorid erhaltene Additionsprodukt krystallisiert nur schwierig. Die Benzoylchloridverbindung scheidet sich aus alkoholischer Lösung in schönen, weissen, flachen Nadeln vom Schmelzpunkt 140° ab. Auf das isomere Thiochinazolin wirken Säurechloride nicht ein.

Das Phenylimidocumothiazon erweist sich beständig gegen aromatische Amine. Auch bei sehr langem Erhitzen ist keine Einwirkung zu bemerken.

Lebenslauf.

Ich, Peter Gustav Ludwig Vanvolxem, wurde geboren am 23. Dezember 1865 zu Trier als Sohn des Fabrikanten Peter Vanvolxem und dessen Ehefrau Maria, geb. Keller und in der römisch-katholischen Religion aufgezogen. Ich besuchte das dortige Gymnasium bis zur Obersekunda und widmete mich dann der Apothekerkunst. Nach Beendigung der Lehr- und Conditionszeit begann ich im Wintersemester 1890/91 meine akademischen Studien an der Universität Berlin und vertauschte nach inzwischen bestandenem Staatsexamen dieselbe im Sommersemester 1893 mit der Universität Erlangen.

Nach Annahme vorliegender Dissertationsarbeit durch die hohe philosophische Fakultät, beschloss ich daselbst meine Studien mit dem am 25. Juli 1894 bestandenem Doktorexamen.